

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.29.028

调脂治疗对老年高血压病动脉硬化事件的影响*

安伟乔¹ 郜旭 吴秀萍^{2△} 李艳敏 马丽芳

(1 河北省邯郸市中心医院老年病科 河北 邯郸 056001; 2 哈尔滨医科大学第一临床医学院老年病科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:观察瑞舒伐他汀调脂治疗 12 周对 80 岁以上老年高血压患者的疗效、安全性以及对患者心脑血管终点事件的影响及意义。**方法:**对 44 例 80 岁以上老年高血压患者根据血脂情况分为两组,均加用调脂药物(瑞舒伐他汀 10 mg/d),观察用药的 12 周前后,患者的血压情况,心脑血管事件的发生情况,并记录患者的血脂、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素-10(IL-10)、肝功能等生化指标,进行比较。**结果:**两组治疗 12 周后总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)均明显降低($P<0.01$),且在血脂较高组降低的更明显($P<0.01$),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、白介素-10(IL-10)均升高($P<0.01$),血压、脉压、心脑血管终点事件在两组患者中均有下降($P<0.05$),肝功能丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)无明显变化($P>0.05$)。**结论:**对于 80 岁以上的老年高血压患者无论基础血脂水平如何,都有应用调脂药的必要。

关键词:老年人;动脉粥样硬化;瑞舒伐他汀;超敏 C 反应蛋白;白介素-10

中图分类号:R587;R542.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)29-5708-04

Effects of Rosurastain on Atherosclerotic Events in Elderly with Hypertension*

AN Wei-qiao¹, GAO Xu, WU Xiu-ping^{2△}, LI Yan-min, MA Li-fang

(1 Handan Central Hospital Heibei, Handan, Hebei, 056001, China;

2 The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects and safety of rosuvastatin in patients over 80 years old with hypertension and to observe the incidence of cardio-cerebral vascular events in 12 weeks. **Methods:** 44 patients who were over 80 years old with hypertension were divided into two groups on the base of blood lipid level. They were all treated with rosuvastatin (10 mg/d) for 12 weeks. Blood pressure level, the incidence of cardio-cerebral vascular events, blood lipid, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin 10 (IL-10), and liver function were recorded and compared. **Results:** All patients with medicines on average 12 weeks, the levels of LDL-C, TC, TG and hs-CRP decreased after rosuvastatin treatment ($P<0.01$). The levels of LDL-C, TC, TG and hs-CRP, the incidence of cardiocerebral vascular events were higher than before ($P<0.01$). The levels of HDL-C and IL-10 were higher ($P<0.01$). Blood pressure, pulse pressure and the incidence of cardio-cerebral vascular events decreased ($P<0.05$). All patients with medicines on average 12 weeks, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase with no statistically significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** Patients who were over 80 years old with hypertension, no matter which level of blood lipid, should be treated with rosuvastatin.

Key words: Elderly; Atherosclerosis; Rosurastain; High sensitivity C-reactive protein; Interleukin-10(IL-10)

Chinese Library Classification: R587; R542.22 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)29-5708-04

前言

心脑血管病的病理基础就是动脉粥样硬化(AS),高血压病与 AS 有着相似的动脉炎性病理改变,炎性反应释放的多种生物活性因子参与血管壁的炎症反应、损伤内皮细胞、影响细胞迁移^[1,2]。高血压时 AS 的发生和形成明显提前,斑块病变程度加剧,从而加速心脑血管疾病的进展。因此,在高血压患者中应用降压药物的同时加用调脂药是很有必要的,然而关于 80 岁以上老老年患者调脂治疗方面却未见相关报道。

目前研究认为他汀类药物能够稳定并逆转斑块,降低血

脂,显著减少心脑血管事件,抑制血小板聚集与抗血栓,改善内皮功能,并具有强有力的抗炎功效^[3-7]。瑞舒伐他汀化学名为双-(E)-7-[4-(4-氟基苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]-嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-羟基庚-6-烯酸]钙盐(2:1),是新型他汀类药物。本实验研究 80 岁以上老年高血压患者经过瑞舒伐他汀治疗 12 周后,观察其对老老年患者的血脂、炎性因子及心脑血管终点事件等方面的影响,从而判断其对老老年患者的疗效及安全性。

1 材料与方法

* 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12521299)

作者简介:安伟乔(1983-),女,硕士研究生,住院医师,主要研究方向:老年医学-高血压并发症发生发展机制,

E-mail:anweiqiao274087845@163.com

△ 通讯作者:吴秀萍, E-mail: wuxiuping@54dr.com

(收稿日期:2014-04-14 接受日期:2014-05-10)

1.1 研究对象

选取 2010 年 7 月 -2011 年 2 月于哈尔滨医科大学第一临床医学院门诊及干部二病房明确诊断为原发性高血压的 80 岁以上老年患者共 44 例。排除标准为:继发性高血压,恶性肿瘤,免疫性疾病,肝肾功能损伤,感染性疾病,血液病,未治疗的内分泌疾病以及入院前 2 个月服用任何调脂药物的患者。所有患者分为血脂达标组(a 组)21 例,标准为:总胆固醇(TC)<4.14 mmol/L (160 mg/dl),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)<2.59 mmol/L (100 mg/dl),血脂不达标组(b 组)23 例,标准为:TC≥4.14 mmol/L (160 mg /dl),LDL-C≥ 2.59 mmol/L(100 mg/dl)。所有患者降压药均选用长效钙离子拮抗剂,对两组患者在维持原有用药的基础上,均加用调脂药物(瑞舒伐他汀 10 mg/d)。

1.2 实验方法

观察用药前以及服用瑞舒伐他汀(10 mg/d)12 周后,患者的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、

血管炎症因子 hs-CRP 和保护因子 IL-10 等生化指标的变化及患者的血压、心脑血管事件的发生情况及药物不良反应。

1.3 统计方法

统计学方法用 SAS9.13 进行统计学处理。数据经过正态性检验,不符合正态分布采用中位数和四分位数间距表示,治疗前、后的比较采用配对秩和检验,两组间的比较采用两样本秩和检验, $P<0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 血脂达标组治疗前后的情况

同治疗前相比,治疗后血脂达标组 hs-CRP 降低,IL-10 升高,TC、TG 下降,HDL 升高,LDL 降低,血压降低,脉压差(Pulse pressure)缩小,心脑血管终点事件(Cardiovascular event)减少,以上差异均具有统计学意义($P<0.05$)。ALT、AST 治疗前后无明显差异($P>0.05$)(见表 1)。

表 1 a 组不同指标治疗前后的比较
Table 1 Comparison of clinical effects in group a

	Median	Quartile	Rank Sum	P
hs-CRP	-0.78	0.84	-65	0.0002
IL-10	0.235	0.265	68	<0.0001
ALT	0.8	4.6	2	0.934
AST	-1	4.6	-18.5	0.355
TC	-0.2	0.235	-68	<0.0001
TG	-0.09	0.075	-63.5	0.0002
HDL	0.125	0.25	55.5	0.002
LDL	-0.1	0.255	-60	0.0007
Pulse pressure	-5	2.5	-60	<0.0001
SBP	-5	4.5	-39	0.0005
DBP	-4.5	5.0	-25	0.0386
Cardiovascular event	-1.0	1.0	-45.5	0.0002

2.2 血脂未达标组治疗前后的情况

经 12 周瑞舒伐他汀治疗后,血脂未达标组同治疗前相比 hs-CRP 降低,IL-10 升高,TC、TG 下降,HDL 升高,LDL 降低,血压降低,脉压差缩小,心脑血管终点事件减少,以上差异均具有统计学意义($P<0.05$);ALT、AST 则无明显变化($P>0.05$)(见表 2)。

2.3 血脂达标组同血脂未达标组对比情况

经瑞舒伐他汀治疗后,同血脂达标组相比,血脂较高组 hs-CRP、LDL-C、TC、TG 降低更明显($P<0.05$)。然而,治疗后两组 IL-10 水平、HDL、脉压差、收缩压、舒张压以及心脑血管重点事件均无明显差异($P>0.05$)(见表 3)。

3 讨论

动脉粥样硬化的危险因素有多种:年龄、性别、血脂异常、血压、吸烟、糖尿病和糖耐量异常。最近发现的危险因素还有:血中同型半胱氨酸增高、胰岛素抵抗增强、血中纤维蛋白原及一些凝

血因子增高、病毒、衣原体感染等。近年,动脉粥样硬化被证实是细胞和分子的炎症反应,炎性反应相关因子参与了动脉粥样硬化的病理进程,同时炎性反应细胞释放的黏附分子能促进 AS 的斑块形成,炎性反应在 AS 的发生、发展中的关键性作用已确定^[8-10]。越来越多的研究显示,高血压既是 AS 的重要危险因素,可能亦是一种慢性低级别炎症或称亚临床炎症状态。

他汀类药物能够稳定并逆转斑块,降低血脂,显著减少心脑血管事件,抑制血小板聚集与抗血栓,改善内皮功能,抑制炎性反应等作用。瑞舒伐他汀治疗后 HDL-C 升高,TC、LDL-C、hsCRP 降低^[11,12],因此降压和瑞舒伐他汀调脂协同治疗可减轻炎症反应。尽早应用他汀类药物可预防和延缓动脉粥样硬化的发生进展。

本研究显示患者在服用 12 周瑞舒伐他汀后,hs-CRP 水平降低($P<0.01$)。血脂未达标组 hs-CRP 的降低程度更明显有统计学意义($P<0.01$)。表明他汀类同样可以降低 80 岁以上高龄老年人的血管炎症因子 hs-CRP 水平,在血脂较高组降低的更明显,

表 2 b 组不同指标治疗前后的比较
Table 2 Comparison of clinical effects in group b

	Median	Quartile	Rank Sum	P
hs-CRP	-2.385	3.13	-85.5	<0.0001
IL-10	0.4825	2.372	85.5	<0.0001
ALT	0.55	6.3	22	0.352
AST	-0.95	6.7	-7	0.774
TC	-1.59	0.89	-85.5	<0.0001
TG	-0.575	0.88	-80.5	<0.0001
HDL	0.25	0.42	85.5	<0.0001
LDL	-1.145	0.84	-85.5	<0.0001
Pulse pressure	-6.5	10	-76.5	<0.0001
SBP	-5	7.0	-76.5	<0.0001
DBP	-4.5	5.0	-14	0.0284
Cardiovascular event	-1.0	1.0	-52.5	0.0001

表 3 两组指标治疗前后的比较
Table 3 Comparison of clinical effects between two groups

	Rank Sum	P
hs-CRP	10.2980	0.0013
IL-10	1.2192	0.2695
TC	21.3827	<0.0001
TG	12.7566	0.0004
HDL	1.6305	0.2016
LDL	20.4360	<0.0001
Pulse pressure	1.006	0.3018
SBP	2.5813	0.1081
DBP	1.2281	0.2678
Cardiovascular event	0.0098	0.9210

可能与血脂较高组的血管炎症反应更剧烈有关,本结果是对 CORONA^[13]、JUPITER^[14,15]研究的进一步补充,说明瑞舒伐他汀在 80 岁以上的高龄人群同样可使 hs-CRP 水平降低,达到抑制炎症反应,起到保护作用。

IL-10 参与抑制动脉粥样硬化发生发展的过程^[16,17],是重要的抗炎细胞因子。研究结果显示瑞舒伐他汀能够升高 IL-10 水平($P<0.01$),且在两组间没有明显差异($P>0.05$)。表明瑞舒伐他汀在 80 岁以上高龄老年人同样具有调节保护性细胞因子,抑制炎症反应的作用。

瑞舒伐他汀在两组中都可以改善患者的血压,使血压降低,脉压缩小($P<0.05$)。但在两组间相比没有明显差异($P>0.05$)。说明瑞舒伐他汀在 80 岁以上的高龄老年人也能与降压药联合发挥协同降压作用。他汀类药物的降压机制有改善血管内皮细胞功能,减少参与炎症反应的细胞因子,抑制血管平滑肌细胞增生,下调血管紧张素 I 型受体表达,降低血管紧张素 II 效应等^[18,21]。

研究结果显示,患者在服用 12 周瑞舒伐他汀后,LDL-C、TC 和 TG 在两组患者中用药后都有明显的降低($P<0.01$),HDL-C 水平升高($P<0.01$)。两组相比,血脂较高组的 LDL-C、TC 和 TG 降低更明显,说明调脂药物在血脂越高组降脂的效果更明显,当血脂降到一定程度,降脂作用就不明显。这与 STELLAR^[22]研究提到的瑞舒伐他汀具有强大的调脂作用的说法是一致的,同时本实验也进一步说明了其在 80 岁以上老年人群中同样有效。而两组患者在心脑血管终点事件方面均可以受益($P<0.05$),受益情况与血脂的降低幅度不成正比,说明调脂药的有效性不能只用血脂的下降程度来衡量,对于血脂达标者仍有应用调脂药物的必要。这与心脏保护研究(HPS)中提到的不同血脂水平给予调脂药物均可以受益的说法相符,本实验同时也是对 HPS 的补充,进一步说明了对于 80 岁以上的高龄老年人不论基础血脂如何都应服用调脂药物。调脂药物(瑞舒伐他汀)不仅能降低血脂,更重要的是能够改善抗炎细胞因子和致炎细胞因子之间的失衡,

降低血压,缩小脉压,从而降低心脑血管事件的发生。

总之,他汀治疗的心脑血管获益很大程度上不能用基线和达标的 LDL-C 水平解释,若单凭基线和达标 LDL-C 水平的高低决定是否给予他汀药物,将有一部分病人失去治疗和获益的机会。

本研究表明患者肝功能丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)在两组患者中用药前后无明显变化 ($P>0.05$),患者无不舒适主诉,结果与临床研究所证实的瑞舒伐他汀具有良好的安全性和耐受性的结果一致,但是也不排除本研究入选患者个体数量有限,时间较短对本实验的局限性,还需长时间,大样本的观察来进一步证明。

高血压病是老年常见病也是导致老年心脑血管事件的主要原因之一,对于 80 岁以上的老年原发性高血压患者无论基础血脂水平如何,应用调脂药物都能使患者获益,可以改善体内抗炎细胞因子和致炎细胞因子之间的失衡,稳定斑块,降低血压,缩小脉压,从而降低心脑血管事件的风险,提高高龄老年人的生活质量。本研究由于时间和患者个体特殊性的限制,仅对小样本的患者初步观察了老老年高血压患者对他汀治疗后的影响,具体瑞舒伐他汀对于 80 岁以上老年患者长期服用的副反应以及长期受益如何,延长寿命方面尚需进一步证明。

参考文献(References)

- [1] Wei L, Liu Y, Kaneto H, et al. JNK regulates serotonin-mediated proliferation and migration of pulmonary smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Physiol*, 2010, 298: 863-869
- [2] Chen C, Khismatullin DB. Synergistic effect of and TNF- α on monocyte adhesion to vascular cells[J]. *Inflammation*, 2013, 36: 309-319
- [3] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. For ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(14): 1769-1818
- [4] Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial[J]. *Lancet*, 2001, 357(9256): 577-581
- [5] Rizzo M, Berneis K. Who needs to care about small, dense low-density lipoproteins[J]. *Int J Clin Pract*, 2007, 61(11): 1949-1956
- [6] Ali F, Hamdulay SS, Kinderlerer AR, et al. Statin-mediated cytoprotection of human vascular endothelial cells: a role for Kruppel-like factor 2-dependent induction of hemeoxygenase-1 [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(12): 2537-2546
- [7] Szmítko PE, Verma S. C-reactive protein and the metabolic syndrome: useful addition to the cardiovascular risk profile [J]. *J Cardimetab Syndr*, 2006, 1(1): 66-69
- [8] Kamari Y, Shaish A, Shemesh S, et al. Reduced atherosclerosis and inflammatory cytokines in apolipoprotein-E-deficient mice lacking bone marrow-derived interleukin-1 α [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 405(2): 197-203
- [9] Haubner F, Leyh M, Ohmann E, et al. Effects of external radiation in a co-culture model of endothelial cells adipose-derived stem cells[J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8(1): 66
- [10] Fotis L, Agrogiannis G, Vlachos IS, et al. Intercellular adhesion molecule (ICAM) -1 and vascular cell adhesion molecule (VCAM) -1 at the early stages of atherosclerosis rat model [J]. *In Vivo*, 2012, 26(2): 243-250
- [11] Sasaki J, Yokoyama M, Matsuzaki M, et al. Relationship between coronary artery disease and non-HDL-C, and effect of highly purified EPA on the risk of coronary artery disease in hypercholesterolemic patients treated with statins: sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(2): 194-204
- [12] Shaw SM, Fildes JE, Yonan N, et al. Pleiotropic effects and cholesterol lowering therapy[J]. *Cardiology*, 2009, 112(1): 4-12
- [13] McMurray JJ, Kjekshus J, Gullestad L, et al. Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure (CORONA). A retrospective analysis [J]. *Circulation*, 2009, 120(22): 2188-2196
- [14] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2195-2207
- [15] Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, et al. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(16): 1666-1675
- [16] Mizia Stec K, Zahorska Markiewicz B, Mandecki T, et al. Hyperlipidaemias and serum cytokines in patients with coronary artery disease[J]. *Acta Cardiol*, 2003, 58(1): 9-15
- [17] Kimball AB, Kawamura T, Tejura K, et al. Clinical and immunologic assessment of patients with psoriasis in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using recombinant human interleukin 10 [J]. *Arch Dermatol*, 2002, 138(10): 1341-1346
- [18] Pan XD, Zeng ZH, Liang LY, et al. The effects of simvastatin on left ventricular hypertrophy and left ventricular function in patients with essential hypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2011, 33(8): 558-564
- [19] Teixeira AA, Buffani A, Tavares A, et al. Effects of fluvastatin on insulin resistance and cardiac morphology in hypertensive patients[J]. *J Hum Hypertens*, 2011, 25(8): 492-499
- [20] Hashimoto S, Urushihara H, Hinotsu S, et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in hypertensive patients treated with blood pressure-lowering agents: retrospective study using an anti-hypertensive drug database [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(2): 235-241
- [21] Beck AL, Otto ME, D'Avila LB, et al. Diastolic function parameters are improved by the addition of simvastatin to enalapril-based treatment in hypertensive individuals [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2): 444-448
- [22] Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 93(1): 152-160